

 22. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ondansetron "Kalceks", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32239

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ondansetron "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder ondansetronhydrochloriddihydrat svarende til 2 mg ondansetron.

Hver ampul med 2 ml opløsning indeholder ondansetronhydrochloriddihydrat svarende til 4 mg ondansetron.

Hver ampul med 4 ml opløsning indeholder ondansetronhydrochloriddihydrat svarende til 8 mg ondansetron.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 3,52 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning (inj./inf.).

Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler.

Osmolalitet 270-310 mOsmol/kg

pH 3,0 til 4,0

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Voksne*

Ondansetron er indiceret til behandling af kvalme og opkastning fremkaldt af cytotoksisk kemoterapi og strålebehandling, samt til profylakse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning.

*Pædiatrisk population*

**Hos børn over 6 måneder samt unge** er ondansetron indiceret til behandling af kemoterapi‑induceret kvalme og opkastning.

**Hos børn over 1 måned samt unge** er ondansetron indiceret til profylakse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning.

**4.2** **Dosering og administration**

Dosering

Cytostatikas eller strålebehandlingens emetogene potentiale afhænger af dosisniveauet og det terapeutiske regime. Valget af dosisregimen bør være bestemt af sværhedsgraden af den emetogene udfordring.

Ondansetron er også tilgængelig til rektal og/eller oral administration, hvilket gør det muligt at justere dosis individuelt. Ved rektal eller oral administration henvises der til det relevante produktresumé.

**Voksne**

Kemo- og stråleterapiinduceret kvalme og opkastning

Den anbefalede dosis er 8 mg ondansetron intravenøst (i.v.) eller intramuskulært (i.m.) umiddelbart før kemoterapi eller strålebehandling.

Ved højemetogen kemoterapi kan der administreres en maksimal startdosis på 16 mg som en intravenøs infusion over mindst 15 minutter.

Der må ikke gives enkeltdoser på mere end 16 mg på grund af den dosisafhængige risiko for forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 4.4).

Ved højemetogen kemoterapi kan ondansetrons virkning forstærkes ved tilføjelse af en enkelt intravenøs dosis dexamethasonnatriumphosphat, 20 mg, administreret inden kemoterapi.

Intravenøse doser større end 8 mg og op til en maksimal dosis på 16 mg skal fortyndes i 50‑100 ml 0,9 % natriumchloridopløsning eller 5 % glucoseopløsning eller anden kompatibel infusionsvæske (se pkt. 6.6) og infunderes over mindst 15 minutter.

Ondansetron-doser på 8 mg eller derunder behøver ikke at blive fortyndet og kan administreres som en langsom intramuskulær injektion eller intravenøs infusion over en periode på mindst 30 sekunder.

Den initiale dosis ondansetron kan efterfølges af yderligere to 8 mg intravenøse eller intramuskulære doser med 2 til 4 timers mellemrum eller en kontinuerlig infusion på 1 mg/time i op til 24 timer.

For at beskytte mod forsinket eller forlænget opkastning efter de første 24 timer anbefales oral eller rektal behandling med ondansetron.

Den samlede maksimale daglige dosis for voksne er 32 mg.

Postoperativ kvalme og opkastning

Til profylakse af postoperativ kvalme og opkastning er den anbefalede dosis 4 mg ondansetron som en enkelt dosis givet ved intramuskulær eller langsom intravenøs injektion ved induktion af anæstesi.

Det anbefales at give en enkelt dosis på 4 mg som intramuskulær eller langsom intravenøs injektion til behandling af eksisterende kvalme og opkastning.

**Pædiatrisk population**

Kemoterapi‑induceret kvalme og opkastning hos børn og unge fra 6 måneder til 17 år

Dosis kan beregnes ud fra legemsoverfladearealet eller legemsvægt. I pædiatriske kliniske forsøg blev ondansetron givet ved intravenøs infusion fortyndet i 25 til 50 ml natriumchlorid eller anden kompatibel infusionsvæske (se pkt. 6.6). Infusionen må ikke vare mindre end 15 minutter.

*Dosering ud fra legemsoverfladearealet (BSA)*

Ondansetron skal administreres umiddelbart før kemoterapi som en enkel intravenøs dosis på 5 mg/m2. Den intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg. Oral dosering kan igangsættes 12 timer senere og kan fortsættes i op til 5 dage (se tabel 1). Den totale dosis må ikke overstige voksendosis.

**Tabel 1: BSA-baseret dosering ved kemoterapi – børn og unge fra 6 måneder til 17 år**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Legemsoverfladeareal** | **Dag 1** | **Dag 2‑6** |
| <0,6 m2 | 5 mg/m2 i.v. og2 mg oralt\* efter 12 timer | 2 mg oralt\* hver 12. time |
| ≥0,6 m2 til ≤1,2 m2 | 5 mg/m2 i.v. og4 mg oralt\* efter 12 timer | 4 mg oralt\* hver 12. time |
| >1,2 m2 | 5 mg/m2 i.v. eller 8 mg i.v. og8 mg oralt\* efter 12 timer | 8 mg oralt\* hver 12. time |

\* Der skal anvendes passende oral doseringsform (f.eks. sirup, oral opløsning, tabletter)

*Dosering ud fra legemsvægt*

Ondansetron skal administreres umiddelbart før kemoterapi som en enkelt intravenøs dosis på 0,15 mg/kg. Den intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg. På dag 1 kan der gives yderligere to intravenøse doser med 4 timers mellemrum. Oral dosering kan igangsættes 12 timer senere og kan fortsættes i op til 5 dage (se tabel 2). Den totale dosis må ikke overstige voksendosis.

**Tabel 2: Vægt-baseret dosering ved kemoterapi – børn og unge fra 6 måneder til 17 år**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Legemsvægt** | **Dag 1** | **Dag 2‑6** |
| ≤10 kg | Op til 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time | 2 mg oralt\* hver 12. time |
| >10 kg | Op til 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time | 4 mg oralt\* hver 12. time |

\* Der skal anvendes passende oral doseringsform (f.eks. sirup, oral opløsning, tabletter)

Postoperativ kvalme og opkastning hos børn og unge fra 1 måned til 17 år

Til profylakse af postoperativ kvalme og opkastning hos børn, som har fået foretaget kirurgiske indgreb under generel anæstesi, kan ondansetron indgives ved langsom intravenøs injektion (ikke mindre end 30 sekunder) i en dosis på 0,1 mg/kg (op til maksimalt 4 mg) enten før, under eller efter induktion af anæstesien eller efter operation.

Til behandling af eksisterende postoperativ kvalme og opkastning hos pædiatriske patienter anbefales en dosis ondansetron på 0,1 mg/kg (op til en maksimal dosis på 4 mg) administreret ved langsom intravenøs injektion.

**Ældre over 65 år**

Kemo- og stråleterapiinduceret kvalme og opkastning

Hos patienter på 65 år eller ældre skal alle intravenøse doser fortyndes og infunderes over 15 minutter. Hvis gentagen dosering er nødvendig, skal disse gives med mindst 4 timers mellemrum.

Hos patienter i alderen 65 til 74 år kan den initiale dosis på 8 mg eller 16 mg administreres som en infusion over 15 minutter. Dette kan efterfølges af yderligere to doser på 8 mg, som infunderes over 15 minutter og gives med mindst 4 timers mellemrum.

Hos patienter på 75 år eller ældre må den initiale dosis ondansetron ikke overstige 8 mg, der administreres som en infusion over 15 minutter. Dette kan efterfølges af to yderligere intravenøse doser på 8 mg, infunderet over 15 minutter og givet med mindst 4 timers mellemrum (se pkt. 5.2).

Postoperativ kvalme og opkastning

Der er begrænset erfaring med anvendelse af ondansetron til profylakse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning hos ældre. Ondansetron tolereres dog godt af patienter over 65 år.

**Patienter med nedsat leverfunktion**

Ondansetrons clearance reduceres signifikant og plasmahalveringstiden forlænges signifikant hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Hos disse patienter må den daglige dosis ikke overskride 8 mg.

**Patienter med nedsat nyrefunktion**

Det er ikke nødvendigt at ændre dosis, doseringshyppighed eller indgivelsesmåde.

**Patienter med nedsat spartein-/debrisoquinmetabolisme**

Ondansetrons eliminationshalveringstid er uforandret hos patienter med ringe metabolisering af spartein eller debrisoquin. Som konsekvens heraf vil gentagne doser ikke give andre koncentrationer af lægemidlet hos disse patienter end hos den generelle population. Det er ikke nødvendigt at ændre daglig dosis eller doseringshyppighed.

Forligelighed med andre lægemidler

Ondansetron kan administreres ved intravenøs infusion (1 mg/time). Selvom ondansetron ikke må blandes samtidigt med andre infusionslægemidler, kan følgende lægemidler administreres via ondansetron-administrationssættets Y‑stykke, så der opnås ondansetronkoncentrationer på hhv. 16 til 160 mikrogram/ml (f.eks. 8 mg/500 ml og 8 mg/50 ml).

* **Cisplatin**: Koncentrationer på op til maksimalt 0,48 mg/ml (f.eks. 240 mg i 500 ml) kan administreres i løbet af 1 til 8 timer.
* **5‑Fluorouracil**: Koncentrationer på op til maksimalt 0,8 mg/ml (f.eks. 2,4 g i 3 liter eller 400 mg i 500 ml) administreret med en hastighed på mindst 20 ml/time (500 ml/24 timer). Højere koncentrationer af 5‑fluorouracil kan forårsage udfældning af ondansetron. Infusionen med 5‑fluorouracil kan indeholde op til 0,045 % magnesiumchlorid ud over andre hjælpestoffer, der viser sig at være kompatible.
* **Carboplatin**: Koncentrationer på mellem 0,18 mg/ml og 9,9 mg/ml (f.eks. 90 mg i 500 ml til 990 mg i 100 ml) administreret i løbet af ti minutter til en time.
* **Etoposid**: Koncentrationer på mellem 0,144 mg/ml og 0,25 mg/ml (f.eks. 72 mg i 500 ml til 250 mg i 1000 ml) administreret i løbet af 30 minutter til en time.
* **Ceftazidim**: Doser på mellem 250 mg og 2000 mg rekonstitueret med vand til injektionsvæsker som anbefalet af fremstilleren (f.eks. 2,5 ml til 250 mg og 10 ml til 2 g ceftazidim). Gives som en intravenøs bolusinjektion i løbet af ca. 5 minutter.
* **Cyclophosphamid:** Doser på mellem 100 mg og 1 g, rekonstitueret med vand til injektionsvæsker (5 ml pr. 100 mg cyclofosfamid) som anbefalet af fremstilleren. Gives som en intravenøs bolusinjektion i løbet af ca. 5 minutter.
* **Doxorubicin**: Doser på mellem 10 mg og 100 mg rekonstitueret med vand til injektionsvæsker (5 ml pr. 10 mg doxorubicin) som anbefalet af fremstilleren. Gives som en intravenøs bolusinjektion i løbet af ca. 5 minutter.
* **Dexamethasonnatriumphosphat**: Dexamethasonnatriumphosphat 20 mg kan administreres som en langsom intravenøs injektion over 2-5 minutter via ondansetron-administrationssættets Y-stykke, så der indgives 8 mg eller 16 mg ondansetron fortyndet i 50-100 ml af en forligelig infusionsvæske i løbet af ca. 15 minutter. Forligeligheden mellem dexamethasonnatriumphosphat og ondansetron er blevet dokumenteret, hvorfor disse lægemidler kan administreres igennem samme infusionssæt, hvilket resulterer i in-line-koncentrationer på 32 mikrogram/ml til 2.5 mg/ml for dexamethasonnatriumphosphat og 8 mikrogram/ml til 1 mg/ml for ondansetron.

Administration

Til intravenøs eller intramuskulær anvendelse.

Ondansetron "Kalceks" kan administreres som en langsom intravenøs injektion eller langsom intravenøs infusion eller intramuskulær injektion.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Der er indberettet forekomst af svær hypotension og tab af bevidsthed, når ondansetron blev co‑administreret med apomorfinhydrochlorid.

Samtidig brug af apomorfin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der har udvist overfølsomhed over for andre selektive 5HT3-receptorantagonister.

Respiratoriske hændelser skal behandles symptomatisk og klinikere bør være særligt opmærksomme på, at de kan være forløbere for overfølsomhedsreaktioner.

Ondansetron forlænger QT-intervallet på en dosisafhængig måde (se pkt. 5.1). Derudover er der rapporteret post-marketing tilfælde af *Torsade de Pointes* hos patienter, som får ondansetron-behandling. Anvendelse af ondansetron til patienter med kongenitalt langt QT-interval skal undgås. Ondansetron skal administreres med forsigtighed til patienter, som har eller måske kan udvikle forlængelse af QTc, inklusive patienter med elektrolytabnormaliteter, kongestiv hjerteinsufficiens, bradyarytmier eller patienter, der tager andre lægemidler, som kan føre til QT-forlængelse eller elektrolytabnormaliteter.

Der er rapporteret om tilfælde af myokardieiskæmi hos patienter behandlet med ondansetron. Hos nogle patienter, især ved intravenøs administration, opstod der symptomer umiddelbart efter administration af ondansetron. Patienter bør gøres opmærksomme på tegnene og symptomerne på myokardieiskæmi.

Hypokaliæmi og hypomagnesiæmi skal korrigeres inden administration af ondansetron.

Der skal derfor udvises forsigtighed ved administration af ondansetron til patienter med arytmier eller hjerteledningsforstyrrelser såvel som til patienter, der behandles med antiarytmika eller beta‑blokkere samt patienter med signifikant uligevægt i elektrolyt­balancen.

Der er blevet beskrevet serotoninsyndrom efter co‑administration af ondansetron og andre serotonerge midler (se pkt. 4.5). Hvis der er klinisk belæg for samtidig behandling med ondansetron og andre serotonerge midler, tilrådes passende observation af patienten.

Da ondansetron kan øge tyktarmens transittid, tilrådes forsigtighed hos patienter med nedsat tarmmotilitet (eller tarmobstruktion). Disse patienter skal følges nøje mhp. deres tarmfunktion.

Hos patienter, som får foretaget et adenotonsillært indgreb, kan forebyggelse af kvalme og opkastning med ondansetron skjule okkult blødning. Derfor skal disse patienter følges nøje efter administration af ondansetron.

*Pædiatrisk population*

Pædiatriske patienter, der får ondansetron sammen med hepatotoksiske kemoterapeutika, skal nøje overvåges for nedsat leverfunktion.

*Hjælpestoffer*

Dette lægemiddel indeholder 3,52 mg natrium pr. ml opløsning, svarende til 0,18 % af den WHOs anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der findes ingen data, der viser, at ondansetron inducerer eller hæmmer metabolismen af andre co-administrerede lægemidler. Specifikke studier har vist, at der ikke er nogen interaktion, når ondansetron administreres sammen med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, thiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseres af adskillige hepatiske cytochrom P-450-enzymer (CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2). På grund af mangfoldigheden af enzymer, som kan metabolisere ondansetron, bliver enzymhæmning eller nedsat aktivitet af et enzym (f.eks. genetisk mangel på CYP2D6) normalt kompenseret for af andre enzymer og bør kun resultere i en lille eller ikke-signifikant ændring i den totale ondansetron-clearance eller doserings­behovet.

Forsigtighed skal udvises, når ondansetron administreres samtidig med lægemidler, som forlænger QT-intervallet og/eller forårsager elektrolyt-abnormaliteter. Brug af ondansetron sammen med QT-forlængende lægemidler kan forlænge QT-intervallet yderligere. Samtidig brug af ondansetron med kardiotoksiske lægemidler (f.eks. antracycliner (såsom doxorubicin, daunorubicin) eller trastuzumab), antibiotika (såsom erythromycin), svampedræbende midler (såsom ketoconazol), antiarytmika (såsom amiodaron) og betablokkere (såsom atenolol eller timolol) kan øge risikoen for arytmier (se pkt. 4.4).

*Apomorfin*

Der er indberettet forekomst af svær hypotension og tab af bevidsthed, når ondansetron blev co‑administreret med apomorfinhydrochlorid. Samtidig brug af apomorfin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Phenytoin, carbamazepin og rifampicin*

Hos patienter behandlet med potente CYP3A4-inducere (dvs. phenytoin, carbamazepin og rifampicin) forøgedes ondansetrons orale clearance, og ondansetronkoncentrationerne i blodet blev mindsket.

*Serotonergiske lægemidler (f.eks. SSRI'er og SNRI'er)*

Der er indberetninger om patienter med serotoninsyndrom (herunder forandret mentaltilstand, autonom instabilitet og neuromuskulære abnormaliteter) efter samtidig brug af ondansetron og andre serotonerge lægemidler (herunder SSRI’er og SNRI’er) (se pkt. 4.4).

*Tramadol*

Resultater fra to mindre undersøgelser tyder på, at ondansetron kan nedsætte den smertestillende effekt af tramadol.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Baseret på humane data fra epidemiologiske forsøg formodes ondansetron at forårsage orofaciale misdannelser, hvis det administreres under graviditetens første trimester.

I et kohortestudie, der omfattede 1,8 millioner graviditeter, var anvendelse af ondansetron i første trimester forbundet med en øget risiko for læbe-gane-spalte (3 yderligere tilfælde pr. 10.000 behandlede kvinder; justeret relativ risiko 1,24 (95 % KI 1,03-1,48)).

De tilgængelige epidemiologiske forsøg af hjertemisdannelser viser modstridende resultater. Dyreforsøg indikerer ingen direkte eller indirekte skadelig virkning med hensyn til reproduktionstoksicitet.

Ondansetron må ikke anvendes i graviditetens første trimester.

Amning

Det vides ikke, om ondansetron udskilles i human mælk. Der foreligger ingen data om ondansetrons påvirkning af det ammede barn eller mælkeproduktionen. Det har dog vist sig, at ondansetron udskilles i brystmælken hos lakterende dyr (rotter). Det anbefales derfor, at amning ophører inden behandling med ondansetron.

Fertilitet

Ondansetron har ingen virkning på fertiliteten.

Kvinder i den fertile alder

Fertile kvinder bør overveje brug af prævention.

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ondansetron "Kalceks" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ved psykomotorisk testning nedsætter ondansetron ikke ydeevnen eller forårsager sedation. Ud fra ondansetrons farmakologi kan der ikke forudses skadelige virkninger på sådanne aktiviteter.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er anført nedenfor efter systemorganklasse (i henhold til MedDRA-databasen) og hyppighed (alle indberettede hændelser). Hyppigheden defineres som følgende: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger er generelt fastlagt via data fra kliniske studier. Forekomsten af bivirkninger med placebo er taget i betragtning. Sjældne eller meget sjældne bivirkninger er generelt fastlagt via spontane data.

Følgende hyppigheder er estimeret ud fra ondansetrons anbefalede standarddoser.

Immunsystemet

*Sjælden:* Umiddelbare overfølsomhedsreaktioner – nogle gange alvorlige – inklusive anafylaksi.

Nervesystemet

*Meget almindelig:*Hovedpine.

*Ikke almindelig*: Krampeanfald, bevægelsesforstyrrelser (herunder ekstrapyramidale reaktioner såsom dystoniske reaktioner, okulogyr krise og dyskinesi), der er observeret uden endelige tegn på vedvarende kliniske følgevirkninger.

*Sjælden:* Svimmelhed, fortrinsvis under hurtig intravenøs administration.

Øjne

*Sjælden:* Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn), fortrinsvis under hurtig intravenøs administration.

*Meget sjælden:* Forbigående blindhed, fortrinsvis under hurtig intravenøs administration.

I størstedelen af tilfældene med blindhed forsvandt bivirkningen fuldstændigt efter 20 minutter. De fleste patienter havde fået kemoterapi, der omfattede cisplatin. Nogle tilfælde af forbigående blindhed blev indberettet som værende opstået kortikalt.

Hjerte

*Ikke almindelig:* Brystsmerter med eller uden ST-segmentdepression på EKG, bradykardi og arytmier.

*Sjælden:* QT-forlængelse (herunder *Torsade de Pointes*).

*Ikke kendt:* Myokardieiskæmi (se pkt. 4.4).

Vaskulære sygdomme

*Almindelige:* Følelse af varme eller hedeture.

*Ikke almindelig:* Hypotension.

Luftveje, thorax og mediastinum

*Ikke almindelig:* Hikke.

Mave-tarm-kanalen

*Almindelig:* Obstipation.

*Ikke kendt:* Tør mund.

Lever og galdeveje

*Ikke almindelig*: Asymptomatiske stigninger i leverfunktionsprøver. Disse hændelser blev i de fleste tilfælde observeret hos patienter, der fik kemoterapi med cisplatin.

Hud og subkutane væv

*Almindelig:* Rødmen.

*Meget sjælden:* Toksisk hududslæt herunder toksisk epidermal nekrolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Almindelig:* Lokal irritation efter intravenøs administration.

*Pædiatrisk population*

Bivirkningsprofilerne for børn og unge var sammenlignelige med de voksnes.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*Symptomer og tegn*

Der er begrænset viden om overdosering med ondansetron. I tilfælde af utilsigtet overdosering kan følgende symptomer på forgiftning dog forventes: synsforstyrrelser, alvorlig obstipation, hypotension og en vasovagal episode med en forbigående andengrads AV-blok. I alle tilfælde blev episoderne løst fuldstændigt.

Ondansetron forlænger QT-intervallet på en dosisafhængig måde. EKG-monitorering er anbefalet i tilfælde af overdosering.

*Pædiatrisk population*

Pædiatriske tilfælde konsistente med serotoninsyndrom er blevet indberettet efter utilsigtet oral overdosis af ondansetron (estimeret indtagelse overstigende 4 mg/kg) hos spædbørn og børn i alderen 12 måneder til 2 år.

*Behandling*

Der findes ingen specifik antidot mod ondansetron. Ved enhver mistanke om overdosering gives passende symptomatisk og understøttende behandling.

Yderligere behandling bør være som klinisk indikeret eller som anbefalet af det nationale giftcenter, hvor det er muligt.

Det anbefales ikke at anvende ipecacuanha til behandling af overdosering med ondansetron, da patienterne højst sandsynligt ikke vil reagere på grund af ondansetrons anti-emetiske virkning.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og antinausantika, serotonin (5HT3) antagonister. ATC-kode: A04AA01.

Virkningsmekanisme

Ondansetron er en potent, særdeles selektiv 5HT3-receptorantagonist. Den nøjagtige virkningsmekanisme ved kontrol af kvalme og opkastning kendes ikke.

Kemoterapeutika med cytotoksisk effekt og strålebehandling kan medføre frigørelse af 5HT (serotonin) i tyndtarmen, hvilket kan udløse en opkastningsrefleks ved at aktivere vagale afferenter via 5HT3-receptorer. Ondansetron blokerer udløsningen af denne refleks.

Aktivering af vagale afferenter kan også forårsage frigørelse af 5HT (serotonin) i *area postrema*, hvilket kan fremme opkastning via en central mekanisme. Således skyldes ondansetrons effekt ved kvalme og opkastning induceret af cytotoksisk kemoterapi og strålebehandling givetvis 5HT3-receptorantagonisme på neuroner lokaliseret både i det perifere og i det centrale nervesystem.

Virkningsmekanismen ved postoperativ kvalme og opkastning er ukendt, men der kan være tale om de samme nervebaner som ved cytotoksisk induceret kvalme og opkastning.

Farmakodynamisk virkning

Ondansetron ændrer ikke plasmakoncentrationen af prolaktin.

QT-forlængelse

Effekten af ondansetron på QTc-intervallet blev evalueret i en dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret crossover-studie med aktiv kontrol (moxifloxacin) på 58 raske voksne mænd og kvinder.

Ondansetron blev administreret i doser på 8 mg og 32 mg som intravenøs infusion over 15 minutter. Ved den højeste undersøgte dosis på 32 mg var den maksimale gennemsnitlige forskel (øvre grænse på 90 % CI) i QTcF fra placebo efter baseline-korrektion 19,6 (21,5) millisekunder. Ved den lavere undersøgte dosis på 8 mg var den maksimale gennemsnitlige forskel (øvre grænse 90 % CI) i QTcF fra placebo efter baseline-korrektion 5,8 (7,8) millisekunder. I dette forsøg blev der ikke set QTcF-målinger større end 480 millisekunder, og ingen QTcF-forlængelse var større end 60 millisekunder. Der sås ingen signifikante ændringer i den målte EKG-PR eller QRS-intervaller.

Klinisk virkning

*Pædiatrisk population*

Kemoterapi-induceret kvalme og opkastning

Ondansetrons effektivitet ved kontrol af opkastning og kvalme induceret af kemoterapi er blevet vurderet i et dobbeltblindet randomiseret forsøg med 415 patienter i alderen 1 til 18 år (S3AB3006). På de dage, hvor der blev givet kemoterapi, fik patienterne også enten ondansetron 5 mg/m2 intravenøs ondansetron + 4 mg oral ondansetron efter 8-12 timer eller 0,45 mg/kg intravenøs ondansetron + oral placebo efter 8-12 timer. Efter kemoterapien fik begge grupper 4 mg ondansetronopløsning to gange daglig i 3 dage. Komplet kontrol af opkastning på de værste dage med kemoterapi var 49 % (5 mg/m2 intravenøst og ondansetron 4 mg oralt) og 41 % (0,45 mg/kg intravenøst og oral placebo).

Et dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret forsøg (S3AB4003) med 438 patienter i alderen 1 til 17 år viste komplet kontrol med opkastning på de værste dage med kemoterapi hos: 73 % af patienterne, når ondansetron blev administreret intravenøst i en dosis på 5 mg/m2 intravenøst sammen med 2-4 mg dexamethason oralt. 71 % af patienterne, når ondansetron blev administreret som opløsning i en dosis på 8 mg sammen med 2 til 4 mg dexamethason oralt på de dage, hvor der blev givet kemoterapi. Efter kemoterapien fik begge grupper 4 mg ondansetronopløsning to gange daglig i 2 dage. Der var ingen forskel i den samlede forekomst af bivirkninger eller i bivirkningernes art mellem de to behandlingsgrupper.

Effektiviteten af ondansetron på 75 børn i alderen 6 til 48 måneder blev undersøgt i et open-label, ikke-komparativt, enkeltarmet forsøg (S3A40320). Alle børn modtog tre doser ondansetron à 0,15 mg/kg intravenøst, administreret 30 minutter før kemoterapiens start og derefter 4 og 8 timer efter den første dosis. Der blev opnået fuldstændig kontrol med opkastnings hos 56 % af patienterne.

I et andet open-label, ikke-operativt, enkeltarmet forsøg (S3A239) med 28 børn undersøgte man effektiviteten af en intravenøs dosis à 0,15 mg/kg ondansetron fulgt af to doser ondansetron på 4 mg til børn under 12 år og 8 mg til børn i alderen 12 år eller ældre. Komplet kontrol med opkastning blev opnået hos 42 % af patienterne.

Postoperativ kvalme og opkastning

Effektiviteten af en enkelt dosis ondansetron til forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning er blevet undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret forsøg med 670 børn i alderen 1 til 24 måneder (postkonceptionel alder ≥44 uger, vægt ≥3 kg) (S3A40323). De inkluderede forsøgspersoner skulle gennemgå kirurgiske indgreb under generel anæstesi og havde en ASA-status ≤III. En enkelt dosis ondansetron på 0,1 mg/kg blev administreret inden for fem minutter efter induktion af anæstesi. Andelen af patienter, der oplevede mindst én emetisk episode i løbet af kontrolperioden på 24 timer, var større for patienter på placebo end for de patienter, der modtog ondansetron (28 % vs. 11 %, p<0.0001).

Der er blevet udført fire dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede studier med 1469 drenge og piger (i alderen 2 til 12 år), som skulle i generel anæstesi. Patienterne blev randomiseret til enten en enkelt intravenøs dosis ondansetron (0,1 mg/kg for pædiatriske patienter, som vejede 40 kg eller derunder, og 4 mg til pædiatriske patienter, som vejede over 40 kg. Antal patienter: 735) eller placebo (antal patienter = 734). Studiemedicinen blev administreret over mindst 30 sekunder umiddelbart før eller efter anæstesiinduktion. Ondansetron var signifikant mere effektivt end placebo mht. profylakse af kvalme og opkastning. Resultaterne af disse studier er sammenfattet i tabel 3.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studie** | **Endepunkt** | **Ondansetron %** | **Placebo %** | **p-værdi** |
| S3A380 | CR | 68 | 39 | ≤0,001 |
| S3GT09 | CR | 61 | 35 | ≤0,001 |
| S3A381 | CR | 53 | 17 | ≤0,001 |
| S3GT11 | ingen kvalme | 64 | 51 | 0,004 |
| S3GT11 | ingen opkastning | 60 | 47 | 0,004 |

CR = ingen emetiske episoder, intervention eller seponering

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ondansetrons farmakokinetiske egenskaber forbliver uændrede ved gentagen dosering.

Absorption

Maksimale plasmakoncentrationer på omkring 30 ng/ml opnås ca. 1,5 timer efter en dosis på 8 mg. Efter en enkelt intramuskulær eller intravenøs administration af 4 mg ondansetron opnås ækvivalente blodniveauer inden for 10 minutter.

Fordeling

Steady-state fordelingsvolumen er på ca. 140 l. 70-76 % af ondansetron bindes til plasmaproteiner.

Biotransformation og elimination

Ondansetron udskilles hovedsageligt fra det systemiske kredsløb ved hepatisk metabolisme via multiple enzymatiske veje. Den manglende tilstedeværelse af enzymet CYP2D6 påvirker ikke ondansetrons farmakokinetik. Mindre end 5 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Eliminationshalveringstiden er ca. 3-5 timer.

Særlige patientpopulationer

Der er påvist kønsbetingede forskelle i lagringen af ondansetron, idet kvinder viste større absorptionshastighed og -grad efter en oral dosis samt nedsat systemisk clearance og fordelingsvolumen (justeret for vægt).

*Børn og unge (fra 1 måned til 17 år)*

Hos pædiatriske patienter i alderen 1 til 4 måneder (n=19), der havde gennemgået kirurgisk indgreb, var den vægtnormaliserede clearance ca. 30 % langsommere end hos patienter i alderen 5 til 24 måneder (n=22), men sammenlignelig med patienter i alderen 3-12 år. Halveringstiden for patienter i alderen 1 til 4 måneder var i gennemsnit 6,7 timer sammenlignet med 2,9 timer hos patienter i alderen 5 til 24 måneder og 3 til 12 år. Forskellen i farmakokinetiske parametre i aldersgruppen 1 til 4 måneder kan til dels forklares ved den højere procentdel af totalt kropsvand hos nyfødte og spædbørn og en højere distributionsvolumen for vandopløselige lægemidler som ondansetron.

Hos pædiatriske patienter i alderen 3-12 år, der gennemgik elektiv kirurgi med generel anæstesi, var de absolutte værdier for ondansetrons clearance og distributionsvolumen reduceret sammenlignet med værdierne hos voksne patienter. Begge parametre steg lineært med vægten, og ved 12 år havde værdierne nærmet sig værdierne hos unge voksne. Når værdierne for clearance og distributionsvolumen blev normaliseret ud fra kropsvægt, var disse parametre ens ved sammenligning af de forskellige aldersgrupper. Brug af kropsvægtbaseret dosering kompenserer for aldersrelaterede ændringer og er effektiv med hensyn til at normalisere den systemiske eksponering hos børn.

Der er blevet foretaget en farmakokinetisk populationsanalyse af 428 patienter (cancerpatienter, kirurgiske patienter og raske frivillige) i alderen 1 måned til 44 år efter intravenøs administration af ondansetron. Denne analyse viste, at den systemiske eksponering (AUC) for ondansetron efter oral eller intravenøs dosering til børn og unge var sammenlignelig med den systemiske eksponering hos voksne, bortset fra hos spædbørn i alderen 1 til 4 måneder. Fordelingsvolumen var relateret til alder og var lavere hos voksne end hos spædbørn og børn. Clearance var relateret til vægt, men ikke til alder, bortset fra hos spædbørn i alderen 1 til 4 måneder. Det er vanskeligt at konkludere, om der var en yderligere reduktion i clearance relateret til alder hos spædbørn i alderen 1 til 4 måneder, eller om der er tale om en variabilitet som følge af det lille antal forsøgspersoner i denne aldersgruppe. Eftersom patienter yngre end 6 måneder kun får en enkelt dosis til PONV (profylakse postoperativ kvalme og opkastning), er det ikke sandsynligt, at et fald i clearance vil være klinisk relevant.

*Ældre*

Tidlige Fase-1 forsøg hos raske ældre frivillige viste et let aldersrelateret fald i clearance og en stigning i ondansetrons halveringstid. Bred interindividuel variation resulterede dog i et betragteligt overlap i farmakokinetiske parametre mellem unge (<65 år) og ældre patienter (≥65 år), og der var ingen overordnede forskelle i observeret sikkerhed og effekt mellem unge og ældre cancerpatienter i CINV kliniske studier, som kunne støtte en forskel i dosisanbefalingerne til ældre.

På baggrund af mere nylige modeller af ondansetrons plasmakoncentration og dosis-respons, er en større effekt på QTcF forventet hos patienter ≥75 år sammenlignet med unge voksne. Specifikke dosisoplysninger er anført for patienter over 65 år og over 75 år til i.v. Dosering (se pkt. 4.2 ”Ældre over 65 år”).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-60 ml/min) er både den systemiske clearance og distributionsvolumen nedsat efter intravenøs administration af ondansetron, hvilket resulterer i en let, men klinisk insignifikant, stigning i eliminations-halveringstiden (5,4 timer). Et forsøg med patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, der havde behov for regelmæssig hæmodialyse (målt mellem dialyser) viste, at ondansetrons farmakokinetik stort set var uændret efter intravenøs administration.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Efter oral, intravenøs eller intramuskulær dosering hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ondansetrons systemiske clearance markant reduceret med forlængede eliminationshalveringstider (15-32 timer) og en oral biotilgængelighed der nærmer sig 100 % på grund af reduceret præsystemisk metabolisme.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data har ikke vist nogen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

*Reproduktionstoksicitetsstudier*

Reproduktionstoksicitetsstudier med rotter og kaniner viste ikke tegn på nogen skadelig virkning for fosteret, når ondansetron blev administreret i henhold til organogenese-perioden hhv. ca. 6 og 24 gange, den maksimale anbefalede humane orale dosis på 24 mg/dag, baseret på kropsoverfladeareal.

I fosterudviklingsstudier med rotter og kaniner fik drægtige dyr orale doser af ondansetron op til hhv. 15 mg/kg/dag og 30 mg/kg/dag i løbet af organogenese. Med undtagelse af et mindre fald i moderdyrs kropsvægtstigning hos kaninerne, var der ingen signifikante virkninger af ondansetron på moderdyr eller afkommets udvikling. Ved doser på 15 mg/kg/dag hos rotter og 30 mg/kg/dag hos kaniner var dosis hos moderdyrene hhv. ca. 6 og 24 gange den maksimale anbefalede humane orale dosis på 24 mg/dag baseret på kropsoverfladeareal.

I en præ-og postnatale udviklingstoksicitetsstudier fik drægtige rotter orale doser af ondansetron på 15 mg/kg/dag fra dag 17 i drægtigheden op til fødsel på dag 21. Med undtagelse af en lille reduktion i moderdyrenes kropsvægtstigning var der ingen toksiske virkninger af ondansetron hos drægtige rotter eller på den præ- og postnatale udvikling af afkom, inklusive reproduktiv adfærd i den tilknyttede F1-generation. Ved en dosis på 15 mg/kg/dag hos rotter var dosis hos moderdyrene hhv. ca. 24 gange den maksimale anbefalede humane orale dosis på 24 mg/dag baseret på kropsoverfladeareal.

Ondansetron og dets metabolitter akkumuleres i rotters mælk med en mælk/plasmaratio på 5,2:1. Et studie i klonede humane kardiale ionkanaler har vist, at ondansetron potentielt kan påvirke repolarisation i hjertet via blokade af hERG-kaliumkanaler ved klinisk relevante koncentrationer. Forbigående EKG-ændringer er rapporteret klinisk (se pkt. 4.4).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Citronsyremonohydrat

Natriumcitratdihydrat

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ondansetron "Kalceks" injektions-/infusionsvæske, opløsning, må ikke administreres i samme sprøjte eller infusionssæt som noget andet lægemiddel

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

Efter åbning af ampullen

Efter åbning skal produktet straks anvendes.

Holdbarhed efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 7 dage ved 25 °C og 2 til 8 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal det fortyndede præparat bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C, med mindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar ampullerne i den ydere karton for at beskytte mod lys.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet.

**6.5 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

2 ml eller 4 ml opløsning fyldt i klare glasampuller med one-point-cut.

Ampullerne er pakket i foring. Foringen er pakket i en yderkarton.

Pakningsstørrelser:

5, 10 eller 25 ampuller

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Lægemidlet må ikke anvendes, hvis der er synlige tegn på nedbrydning (f.eks. partikler eller misfarvning).

Efter åbning skal produktet anvendes omgående. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Ondansetron "Kalceks" må ikke autoklaveres.

Kan fortyndes med følgende intravenøse infusionsvæsker:

* natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske;
* glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske;
* mannitol 100 mg/ml (10 %) infusionsvæske;
* Ringers infusionsvæske;
* kaliumchlorid 3 mg/ml (0,3 %) og natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske;
* kaliumchlorid 3 mg/ml (0,3 %) og glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske;
* Ringer-laktat.

Ondansetron "Kalceks" har vist sig at være kompatibel med sprøjter af polypropylen (PP), glasflasker af type I, polyethylen (PE), polyvinylchlorid (PVC) og ethylvinylacetat (EVA) infusionsposer samt PVC- og PE-rør, når de fortyndes med ovennævnte infusionsvæsker. Ufortyndet Ondansetron "Kalceks" opløsning til injektion/infusion har vist sig at være kompatibel med PP-sprøjter.

Forligelighed med andre lægemidler

Ondansetron kan administreres som intravenøs infusion (1 mg/time). De følgende lægemidler kan administreres via ondansetron-administrationssættets Y-stykke, så der opnås ondansetronkoncentrationer på 16 til 160 mikrogram/ml (f.eks. hhv. 8 mg/500 ml og 8 mg/50 ml) (se pkt. 4.2)

* Cisplatin
* 5‑fluorouracil
* Carboplatin
* Etoposid
* Ceftazidim
* Cyclofosfamid
* Doxorubicin
* Dexamethason

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS Kalceks

Krustpils iela 53

LV‑1057 Rīga

Letland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65157

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. december 2023